

ĐIỂM TIN CẢNH GIÁC DƯỢC

Dương Khánh Linh, Trần Thúy Ngân, Nguyễn Mai Hoa,
Trần Thu Thủy, Nguyễn Phương Thủy

Gardasil: Tiếp tục theo dõi các phản ứng có hại của thuốc

Ngày 14/5/2015, Cơ quan Quản lý các Sản phẩm điều trị Úc (TGA), tiếp sau đó, ngày 13/7/2015, Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) thông báo đang tiếp tục theo dõi độ an toàn của Gardasil và hiện chưa phát hiện được mối quan ngại nào về độ an toàn của vắc xin này. Gardasil là vắc xin được chỉ định trong phòng ngừa nhiễm HPV (typ 6, 11, 16 và 18), phòng ngừa mắc ung thư cổ tử cung và các bệnh lý khác gây ra bởi HPV. Vắc xin này hiện đang lưu hành rộng rãi tại hơn 130 quốc gia trên thế giới và được đánh giá là an toàn và hiệu quả. Hai phản ứng hiếm gặp được Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) thuộc EMA lưu ý và đưa vào các chương trình rà soát bao gồm: hội chứng đau cục bộ phức tạp (CRPS), hội chứng tim đập nhanh tư thế đứng (POTS). Tuy nhiên, hiện chưa phát hiện được mối quan hệ nhân quả nào giữa việc sử dụng Gardasil và các phản ứng có hại hiếm gặp này. Ở Úc, tính đến ngày 16/01/2015, TGA đã ghi nhận các báo cáo phản ứng có hại sau tiêm phòng Gardasil, bao gồm: ngứa xiu, mày đay, quá mẫn và sốc phản vệ. Chưa có trường hợp tử vong nào được ghi nhận. Một vài ca rối loạn hủy myelin, hội chứng đau cục bộ phức tạp và suy buồng trứng sớm ở trẻ vị thành niên cũng xảy ra sau khi tiêm Gardasil. Tuy nhiên, TGA xác nhận hiện chưa có bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa các tình trạng này và vắc xin sử dụng. Các báo cáo phản ứng có hại liên quan đến Gardasil đang được TGA tiếp tục theo dõi chặt chẽ. Trong thời gian rà soát, chưa có sự thay đổi nào trong các khuyến cáo về việc sử dụng Gardasil được đưa ra.

Thay đổi việc dùng các thuốc chữa ho và cảm lạnh chứa codein và bromhexin ở trẻ em

Ngày 29/4/2015, Hội đồng về Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) đã đưa ra khuyến cáo về sự thay đổi trong sử dụng các thuốc điều trị ho và cảm lạnh chứa bromhexin hoặc codein cho trẻ em. Bromhexin, cùng tiền chất là ambroxol, có tác dụng long đờm, dịu ho do làm tiêu chất nhày đường hô hấp. Hiện đang có quan ngại về nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng với các thuốc có chứa bromhexin hoặc ambroxol, bao gồm cả sốc phản vệ. Codein là một opioid giảm đau, giảm ho và được dùng để điều trị các triệu chứng khó chịu có cảm lạnh. Trong cơ thể, codein được chuyển hóa thành morphin, chất có khả năng gây suy hô hấp, đặc biệt ở trẻ em và trên các đối tượng đặc biệt. Do các mối quan ngại này, MARC khuyến cáo

giới hạn chỉ định điều trị triệu chứng ho và cảm lạnh của các thuốc có chứa bromhexin cho bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên và các thuốc có chứa codein cho bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên. Cũng trong tháng 4/2015, EMA đã thông báo chống chỉ định codein cho trẻ em dưới 12 tuổi, đồng thời chống chỉ định các thuốc chứa codein cho thiếu niên và trẻ vị thành niên từ 12-18 tuổi đang có vấn đề trên hô hấp (hen, bệnh đường hô hấp mạn tính). Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng đã có khuyến cáo về giới hạn chỉ định codein cho trẻ em từ năm 2013 và đang tiếp tục đánh giá tính an toàn của các thuốc này.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Cần nhắc chỉ nên sử dụng các thuốc chứa bromhexin trong điều trị triệu chứng ho và cảm lạnh cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.
- Chỉ sử dụng các thuốc chứa codein trong điều trị triệu chứng ho và cảm lạnh cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên.
- Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.
- Trao đổi với người bệnh về nguy cơ có thể gặp khi dùng thuốc. Trong trường hợp ho và cảm lạnh ở bệnh nhân nhi, có thể áp dụng các biện pháp không dùng thuốc nhằm giảm triệu chứng: nghỉ ngơi, uống đủ nước, uống mật ong (cho bệnh nhi trên 1 tuổi).
- Theo dõi, xử trí và báo cáo cho Trung tâm DI & ADR Quốc gia các phản ứng có hại nghi ngờ có liên quan đến thuốc.

Duloxetine hydroclorid: Nguy cơ hội chứng an thần kinh ác tính

Ngày 23/4/2015, MHLW/PMDA thông báo về việc cập nhật thông tin về nguy cơ an thần kinh ác tính trên nhân thuốc chứa duloxetine hydroclorid tại Nhật Bản. MHLW/PMDA nhận thấy hội chứng an thần kinh ác tính đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng duloxetine hydroclorid tại Nhật Bản. Dựa trên ý kiến chuyên gia và các bằng chứng hiện có, MHLW/PMDA khuyến cáo cần bổ sung đoạn dưới đây vào phần "Các phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng" trong mục "Các phản ứng có hại" trên tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này.

"Về hội chứng an thần kinh ác tính: Hội chứng này có thể xảy ra khi sử dụng thuốc. Khi bệnh nhân có các dấu hiệu như sốt, mất ngôn ngữ, cứng các cơ lớn, khó nuốt, tim đập nhanh, huyết áp bất thường, vã mồ hôi, tăng bạch cầu, tăng creatin kinase huyết

thanh, ... cần ngừng dùng thuốc, làm mát cơ thể, bù nước và thực hiện các biện pháp xử trí phù hợp. Ngoài ra, duloxetine có nguy cơ gây suy giảm chức năng thận cùng myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận cấp nên cần rất thận trọng khi dùng thuốc”.

Cefotaxim và clopidogrel: Nguy cơ gặp ban mụn mủ toàn thân cấp tính

Ngày 23/4/2015, Bộ Sức khỏe, Lao động và Phúc lợi Nhật Bản (MHLW) và Cục Quản lý Dược phẩm Nhật Bản (PMDA) thông báo về việc cập nhật thông tin về nguy cơ ban mụn mủ toàn thân cấp tính trên nhãn thuốc chứa cefotaxim và clopidogrel tại Nhật Bản. MHLW/PMDA nhận thấy ban mụn mủ toàn thân cấp tính đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng cefotaxim và clopidogrel tại các nước khác. Dựa trên ý kiến chuyên gia và các bằng chứng hiện có, MHLW/PMDA khuyến cáo cần bổ sung “ban mụn mủ toàn thân cấp tính” vào phần “Các phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng” trong mục “Các phản ứng có hại” trên tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này.

Triamcinolon acetonid: Nguy cơ đứt gân khi tiêm thuốc

Ngày 24/3/2015, MHLW/PMDA thông báo về việc cập nhật thông tin về nguy cơ đứt gân trên nhãn thuốc chứa triamcinolon acetonid dạng tiêm tại Nhật Bản. MHLW/PMDA nhận thấy các trường hợp đứt gân đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng triamcinolon acetonid tại Nhật Bản. Dựa trên ý kiến chuyên gia và các bằng chứng hiện có, MHLW/PMDA khuyến cáo cần bổ sung đoạn dưới đây vào phần “Các phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng” trong mục “Các phản ứng có hại” trên tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc này.

“Đứt gân: Khi thuốc được tiêm trực tiếp vào gân nhiều lần, tình trạng đứt gân có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ. Khi phát hiện được bất cứ biểu hiện bất thường nào, cần có biện pháp xử trí phù hợp, như ngừng dùng thuốc cho bệnh nhân”.

Capecitabin - acid folic: Tương tác có nguy cơ tăng độc tính của capecitabin

Tháng 5/2015, Trung tâm Cảnh giác Dược Ai Cập (EPVC) công bố một báo cáo cho thấy nguy cơ tăng độc tính của capecitabin khi dùng đồng thời với acid folic. Capecitabin là dẫn chất fluoropyrimidin carbatat và là tiền thuốc được chuyển hóa thành 5-fluorouracil (5-FU) sau khi uống, được chỉ định sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong ung thư đại tràng, trực tràng và dạ dày. Acid folic là một trong những thành phần của các chế phẩm bổ sung vitamin và khoáng chất cho bệnh nhân suy nhược trong nhiều tình trạng bệnh lý, trong đó có bệnh nhân ung thư. Theo tờ tóm tắt thông tin sản phẩm của capecitabin, acid folic tương tác với capecitabin theo cơ chế dược lực học và

có khả năng làm gia tăng độc tính của capecitabin. Acid folic có cấu trúc tương tự acid folinic và do đó cũng có nguy cơ tăng độc tính của capecitabin.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Việc sử dụng đồng thời capecitabin và acid folic có thể làm tăng tác dụng dược lý của 5-FU.
- Có thể cân nhắc sử dụng liều thấp hơn của 5-FU hoặc tiền thuốc.
- Giám sát chặt chẽ các độc tính có thể xảy ra của 5-FU: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy nặng, nôn, phản ứng ngoài da và bệnh thận.
- Cảnh báo bệnh nhân không tự ý dùng các chế phẩm bổ sung acid folic hoặc các chế phẩm multi-vitamin có chứa acid folic khi chưa xin ý kiến của bác sĩ.
- Thận trọng khi sử dụng các chế phẩm multi-vitamin kết hợp với hóa trị liệu.

Ceftriaxon - dung dịch chứa calci: Tương kỵ gây tử vong trên bệnh nhân nhi

EPVC nhắc lại cho các cán bộ y tế về cặp tương kỵ “nổi tiếng” giữa ceftriaxon natri sử dụng đường tiêm và các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch có chứa calci. Một vài ca tử vong khi dùng đồng thời hai loại dung dịch này đã được ghi nhận. Trong đó, đã có báo cáo quan sát thấy có sự hình thành tinh thể khi sinh thiết phổi và thận của bệnh nhi sơ sinh dùng đồng thời ceftriaxon và dung dịch có chứa calci. Ở một số bệnh nhân dùng chung một dây truyền cho cả ceftriaxon và dung dịch chứa calci cũng quan sát được kết tủa trên đường truyền. Chưa ghi nhận được báo cáo nào tương tự trên đối tượng người lớn. Tờ thông tin sản phẩm của ceftriaxon khuyến cáo ceftriaxon và các dung dịch chứa calci không nên trộn lẫn hoặc dùng đồng thời, thậm chí khi dùng qua các đường truyền khác nhau hoặc ở các vị trí tiêm truyền khác nhau. Khuyến cáo này áp dụng với bất kỳ bệnh nhân nào, không kể đến độ tuổi. Hai loại thuốc này nên dùng cách nhau tối thiểu 48 giờ.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Các dung dịch chứa calci như dịch truyền Ringer không nên sử dụng để hoàn nguyên thuốc tiêm ceftriaxon hoặc để pha loãng thuốc tiêm ceftriaxon đã hoàn nguyên do có thể hình thành tủa.
- Tủa ceftriaxon-calci có thể hình thành khi trộn lẫn ceftriaxon với các dung dịch chứa calci trong một đường truyền. Ceftriaxon không nên dùng đồng thời với các dung dịch có chứa calci bao gồm cả các dịch truyền chứa calci được truyền liên tục như dịch truyền dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa qua chạc chữ Y.

- Với bệnh nhân không phải trẻ sơ sinh (như ở người lớn, nguy cơ gặp kết tủa thấp hơn nhiều so với trẻ sơ sinh), ceftriaxon và các dung dịch chứa calci có thể dùng luân phiên nhau trong trường hợp đường truyền được tráng rửa hoàn toàn bằng dung dịch tương hợp giữa các lần truyền.

Clozapin với các thuốc chống loạn thần khác: Nguy cơ tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu và tăng hồng cầu

EPVC nhận được 9 báo cáo về tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu và tăng hồng cầu của các bệnh nhân sử dụng clozapin dài ngày phối hợp với các thuốc chống loạn thần khác. Clozapin là một thuốc chống loạn thần phổ rộng ít có tác dụng ngoại tháp. Tuy nhiên, do có nguy cơ giảm bạch cầu hạt, thuốc được EPVC khuyến cáo chỉ giới hạn chỉ định cho những bệnh nhân không đáp ứng hay không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác.

Khuyến cáo dành cho cán bộ y tế:

- Chỉ sử dụng clozapin cho bệnh nhân không đáp ứng hay không dung nạp với các thuốc chống loạn thần khác, để điều trị tình trạng loạn thần trong bệnh Parkinson khi các biện pháp điều trị khác đều thất bại.

- Xét nghiệm công thức máu, đặc biệt là số lượng bạch cầu, cần được thực hiện trong vòng 10 ngày trước khi bắt đầu dùng clozapin, hàng tuần trong khi dùng thuốc trong 18 tuần đầu và sau đó ít nhất mỗi 4 tuần.

- Chỉ dùng thuốc cho những bệnh nhân có số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) bình thường (bạch cầu ≥ 3500 tế bào/mm³ và ANC ≥ 2000 tế bào/mm³).

- Ngừng thuốc ngay lập tức khi thấy bệnh nhân có số lượng bạch cầu < 3500 tế bào/mm³ và ANC < 1500 tế bào/mm³. Khi đó, cần giám sát chặt chẽ xét nghiệm huyết học của bệnh nhân cho đến khi công thức máu trở về bình thường. Bệnh nhân cũng cần theo dõi về tình trạng giám sát nhiễm khuẩn có thể xảy ra. Không tái sử dụng thuốc.

- Không nên dùng phối hợp clozapin với các thuốc chống loạn thần khác.

- Ngừng điều trị ngay lập tức khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính hay bạch cầu hạt.

Olanzapin: Tử vong liên quan đến các thuốc điều trị tâm thần phân liệt dạng tiêm

Ngày 23/3/2015, FDA thông báo kết quả rà soát 2 trường hợp tử vong sau khi tiêm olanzapin pamoat tác dụng kéo dài (đã được báo cáo từ năm 2013). Khảo sát nhằm xác định nguyên nhân của sự tăng nồng độ olanzapin pamoat trên hai bệnh nhân này chưa thể đưa ra kết luận rõ ràng. Không thể loại trừ

một khả năng gây tử vong là do tác dụng muộn của việc thuốc được hấp thu vào cơ thể quá nhanh sau tiêm bắp. Tuy nhiên, việc tăng nồng độ thuốc trong máu cũng có thể xảy ra sau khi bệnh nhân đã tử vong. Trên cơ sở tất cả các thông tin thu được, FDA không khuyến cáo bất cứ thay đổi nào trong kê đơn và sử dụng olanzapin pamoat. Bệnh nhân không nên tự ý ngừng thuốc mà không thông báo với bác sĩ. FDA cũng khuyến cáo các cán bộ y tế vẫn tiếp tục sử dụng thuốc trong điều trị.

Khuyến cáo dành cho người bệnh:

- Người bệnh chỉ được sử dụng olanzapin pamoat tiêm bắp tại cơ sở y tế có đủ trang thiết bị phục vụ cho tình trạng khẩn cấp và ở lại theo dõi ít nhất 3 giờ sau khi tiêm thuốc tại cơ sở.

- Người bệnh cần có người đưa về nhà từ cơ sở y tế sau khi tiêm thuốc.

Rivaroxaban và nguy cơ tổn thương gan

Rivaroxaban (Xarelto) là một thuốc chống đông đường uống, tác dụng thông qua ức chế yếu tố X hoạt hóa là yếu tố đóng vai trò trung tâm trong quá trình hình thành cục máu đông. Thuốc được chỉ định dự phòng và điều trị các biến chứng do huyết khối tĩnh mạch và dự phòng đột quỵ hay thuyên tắc mạch hệ thống trên những bệnh nhân có rung nhĩ; chống chỉ định cho bệnh nhân có bệnh lý mắc kèm tại gan đồng thời với bệnh lý đông máu và có nguy cơ chảy máu rõ rệt trên lâm sàng.

Health Canada đã rà soát lại y văn và xác định 16 trường hợp được công bố có tổn thương gan nghi ngờ do rivaroxaban; các thông tin tổng hợp đều đa dạng về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng rivaroxaban và tính chất tổn thương gan. Tuy nhiên, tổng quan hệ thống và phân tích meta các thử nghiệm lâm sàng pha III lại cho thấy các thuốc chống đông mới, bao gồm cả rivaroxaban không liên quan đến tổn thương gan do thuốc so với các thuốc đối chứng. Tính đến ngày 30/9/2014, 61 báo cáo về tổn thương gan có sử dụng rivaroxaban đã được gửi đến Health Canada; đa số các báo cáo này không có đầy đủ thông tin nên chưa thể đánh giá được mối quan hệ nhân quả.

Health Canada kết luận chưa hình thành mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng rivaroxaban và tổn thương gan. Do đó, Health Canada tiếp tục theo dõi và khuyến khích cán bộ y tế báo cáo các trường hợp nghi ngờ với đầy đủ thông tin quan trọng liên quan để góp phần đánh giá các yếu tố nguy cơ, bao gồm: liều dùng, thời gian dùng, các bệnh mắc kèm (bệnh lý trên gan), các thuốc dùng kèm và liều dùng, kết quả xét nghiệm hóa sinh gan, loại trừ các nguyên nhân khác có khả năng gây tổn thương gan (ví dụ viêm gan virus hay tự miễn, thiếu máu cục bộ gan, ...), đáp ứng với việc ngừng thuốc và kết quả điều trị.

Nguy cơ liên quan đến hydroxycloquin

Mỗi năm CARM đều nhận được một số lượng báo cáo về các phản ứng có hại có liên quan đến hydroxycloquin. Là một thuốc có tác dụng chống ký sinh trùng sốt rét, hydroxycloquin hiện được chỉ định chủ yếu trong điều trị các bệnh lý tự miễn (như Lupus ban đỏ). Thuốc có thể gây ra một số phản ứng có hại tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, bao gồm các phản ứng trên mắt (bệnh lý

võng mạc nghiêm trọng không hồi phục, bệnh giác mạc), tim (bệnh cơ tim và kéo dài khoảng QT), huyết học (rối loạn tạo máu), thần kinh và thần kinh cơ (bệnh thần kinh ngoại biên, nhược cơ); thường liên quan đến việc sử dụng thuốc kéo dài với mức liều cao, đa số có tiến triển sau ngừng thuốc. Các bác sĩ cần khai thác tiền sử, bệnh lý mắc kèm và thực hiện theo dõi định kỳ cho bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân sử dụng thuốc này dài ngày.